

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

1986, zur Publikation in der

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日

2003年1月16日 (16.01.2003)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 03/004058 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 45/00, 31/551, A61P 27/02, 27/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/06627

(22) 国際出願日: 2002年7月1日 (01.07.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-201015 2001年7月2日 (02.07.2001) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka (JP). エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-0002 東京都 文京区 小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 宮脇 宣明 (MIYAWAKI,Nobuaki) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県 生駒市 高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 原 英彰 (HARA,Hideaki) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県 生駒市 高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 後藤 若菜 (GOTO,Wakana) [JP/JP];

(54) Title: OPTIC NERVE PROTECTING AGENTS CONTAINING α_1 RECEPTOR BLOCKER AS THE ACTIVE INGREDIENT(54) 発明の名称: α_1 受容体遮断薬を有効成分とする視神経保護剤(57) Abstract: A novel pharmacological effect of an α_1 receptor blocker is found out. As the results of studies on the novel pharmacological effect of the α_1 receptor blocker, it is clarified that this blocker has an effect of protecting optic nerve. Thus, the α_1 receptor blocker is expected as being useful in optic nerve protecting agents to be used in treating retinal diseases typified by normotensive glaucoma, retinal vein occlusion, diabetic retinopathy, ischemic optic neuropathy, macular degeneration, retinitis pigmentosa and other Leber's disease.

(57) 要約:

本発明は、 α_1 受容体遮断薬について新たな薬理作用を見出す。 α_1 受容体遮断薬の新たな薬理作用を検討したところ、視神経保護作用を有することを見出した。従って、 α_1 受容体遮断薬は正常眼圧緑内障および網膜血管閉塞症、糖尿病網膜症、虚血性視神経症、黄斑変性症、網膜色素変性症、レーベル病などに代表される網膜疾患の治療に用いる視神経保護剤として有用であることが期待される。

WO 03/004058 A1

zeitbehandlung
wünschte Neben

retinalen Störungen (z.B. gegen

das hauptsächl

Sch. Nr. 1. Augenab
d. 19. Februar

明細書

etinal

 α_1 受容体遮断薬を有効成分とする視神経保護剤M. Lammendorff
v. Augenklinik

5 技術分野

本発明は α_1 受容体遮断薬を有効成分とする視神経保護剤に関するものである。

背景技術

summenfassung

ヒトの視神経は約100万本の視神経線維からなり、その43%が障害される
 10 と静的視野計で異常が検出でき、50%の障害では動的視野計にてはじめて、視
 野に影響が発現するとされている。視神経線維は視神經節細胞の軸索からなり、
 外側膝状体に達している。視神経節細胞は解剖学的、生理学的に何種類かに分類
 可能で、それから発する軸索もそれぞれ異なった形態を持つとともに、機能を所
 有している。視神経の障害は基本的には軸索流が侵されることであり、軸索流の
 15 障害部位は篩状板部にある。軸索流の障害は視神経細胞の死を意味しており、こ
 れにはアポトーシスの関与が示唆されている（あたらしい眼科、16(6) 83
 3～841）。視神経細胞が障害を受けると、視野障害や各種網膜障害が起こり究
 極的には失明に至る可能性もある。そこで、視神経細胞を保護しその細胞死を阻
 止する視神経保護剤の開発が望まれている。

α_1 受容体遮断薬はアドレナリン α_1 受容体に結合して神経伝達を抑制し、主に降
 壓薬として用いられている。 α_1 受容体遮断薬であるブナゾシンは血圧下降剤とし
 て市販されている。またブナゾシンは眼圧下降作用を有し、高眼圧症の治療に有
 用であることが日本特許第2610619号公報に報告されている。さらにブナ
 ゾシンを点眼液に応用するための処方が特公平7-23302号に報告されてい
 20 る。その他にも、 α_1 受容体遮断薬であるテラゾシン（WO 96/03600）、ブ
 ラゾシン（アメリカ特許4197301号）、ダピプラゾル（特開昭54-157
 25 576）に眼圧下降作用があることが報告されている。

一般的に、緑内障は眼圧の上昇に起因して視神経線維が視神經乳頭部で器質的
 に障害され、乳頭陥凹と網膜神経線維欠損がおこり、最終的に視野障害をきたす

疾患とされている。そこで、眼圧上昇を抑制することにより間接的に視野障害を防止する方法を見出すことが緑内障研究の主流となっている。

もし、視神経細胞を積極的に保護できる薬物が見出されると、視野障害を直接的に防止することが可能となると期待されている。

5 最近、眼圧が上昇しないにも拘わらず乳頭変化と視野変化を生ずる疾患が注目され、この疾患は正常眼圧緑内障と呼ばれている。正常眼圧緑内障は、眼圧が常に正常範囲内（21 mmHg 以下）でありながら、視神経が障害を受け視野欠損が生ずる疾患である。この正常眼圧緑内障の治療においても眼圧を下降させることが必要とされ、眼圧下降剤の投与が行われているが、視神経を保護できる薬物
10 が見出されれば、視野障害を直接的に治療または予防でき、より有用な薬物となり得るので、そのような効果がある薬物の開発が望まれている。

また、網膜疾患においては、網膜血流循環障害が網膜疾患の中で特に重要な位置を占めている。この網膜血流循環障害により酸素や栄養の供給が不足し、網膜神経節細胞は死に至る。網膜血流循環障害に伴う症状の代表的な例として、網膜
15 静脈や網膜動脈が閉塞あるいは狭窄した網膜血管閉塞症、網膜剥離の一因である糖尿病性網膜症、視機能障害が出現する虚血性視神経症がある。その他の網膜疾患である黄斑変性症、網膜色素変性症、レーベル病などにおいても、この神経節細胞死が発症または病態に深く関与すると考えられている。

以上のことから分かるように、視神経細胞を保護することは視野障害の直接的な治療または予防を可能とすると共に各種網膜疾患の予防または治療の極めて有用な手段となる。

前述のように、 α_1 受容体遮断薬は眼圧下降作用を有することが知られているが、 α_1 受容体遮断薬の視神経保護効果についての報告はなく、また α_1 受容体遮断薬が正常眼圧緑内障や網膜血管閉塞症、糖尿病網膜症、虚血性視神経症、黄斑変性症、網膜色素変性症、レーベル病等に代表される網膜疾患にどのような影響を与えるかについての報告もない。

上記のように α_1 受容体遮断薬の視神経保護作用については、未だ知られておらず、 α_1 受容体遮断薬の神経保護作用に関する研究は非常に興味ある課題であった。

発明の開示

そこで本発明者らは、 α_1 受容体遮断薬と視神経保護作用との関係について鋭意研究を行った結果、 α_1 受容体遮断薬が優れた視神経細胞保護作用を有することを見出した。

本発明は α_1 受容体遮断薬を有効成分とする視神経細胞保護剤に関するものである。

本発明はまた、患者に α_1 受容体遮断薬を有効量投与することからなる、視神経細胞障害による疾患の治療または予防方法に関し、さらに視神経細胞保護障害による疾患の治療または予防剤の製造のための α_1 受容体遮断薬の使用に関する。

本発明における α_1 受容体遮断作用を有する化合物としては、ブナゾシン、プラゾシン、テラゾシン、ナフトピジル、ドキサゾシン、トリマゾシン、ダピプラゾル、アルフゾシン、タムスロシン、KRG-3332等が挙げられる。

α_1 受容体遮断薬の中でも、その化学構造に塩基性複素環を有する α_1 受容体遮断薬が好ましい。塩基性複素環とは窒素原子を環内に含み、塩基性を示す複素環を指す。さらに、塩基性複素環の中でも窒素原子2個を含む飽和複素環が好ましい。具体的にはイミダゾリジン、ピペラジン、ホモピペラジン等が挙げられる。化学構造に塩基性複素環を有する α_1 受容体遮断薬としては、ブナゾシン、プラゾシン、テラゾシン、ナフトピジル、ドキサゾシン、トリマゾシン、ダピプラゾル等が挙げられる。

これらの薬物は、無機酸や有機酸との塩の形をとっていてもよく、その塩の例としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、シュウ酸塩等が挙げられる。

本発明者らは α_1 受容体遮断薬の緑内障治療薬としての開発研究の過程で、意外にも、 α_1 受容体遮断薬が視神経細胞保護作用を有することを見出し、本発明を完成させた。詳細は後述の薬理試験の項で説明するが、Kashii 等 (IOVS. 1994, vol.35, no.2 685-695) の方法に準じグルタミン酸添加によって惹起したラット胎児網膜神経培養細胞死に対する作用および血清除去によって惹起したラット胎児網膜神経培養細胞死に対する作用を調べたところ、 α_1 受容体遮断薬が神経細胞死を効果的に抑制し、優れた視神経保護薬となり得ることが見出された。

本発明において、 α_1 受容体遮断薬は、経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、点眼剤、注射剤等が挙げられ、特に点眼剤、注射剤が好ましい。これらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。

5 具体的には、例えば特公平7-23302号、WO 95/31200に記載された製剤や市販の製剤を用いることができる。

点眼剤を例にとって、より詳しく説明すると、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、ホウ酸、ホウ砂、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシル40
10 、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤等を必要に応じて用い、点眼剤を調製することができる。pHは眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、4~8の範囲が好ましい。また、眼軟膏は、白色ワセリン、流動パラフィン等の汎用される基剤を用いて調製することができる。

15 投与量は症状、年齢等によって適宜選択できるが、経口投与の場合、一日あたり0.1~100mgを1回または数回に分けて投与することができる。点眼剤であれば0.0001~1% (w/v)、好ましくは0.001~0.1% (w/v) のものを1日1~数回点眼すればよい。

20 また、本発明に係る α_1 受容体遮断薬は他の眼圧下降剤と併用することもできる。

以下に実施例として薬理試験の結果を示す。この実施例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

発明を実施するための最良の形態

25 実施例

[薬理試験]

α_1 受容体遮断薬の視神経細胞保護作用を検討すべく、(1) グルタミン酸添加によって惹起したラット胎児網膜神経培養細胞死に対する作用および(2) 血清除去によって惹起したラット胎児網膜神経培養細胞死に対する作用を以下の方法

で試験した。

(1) グルタミン酸によって惹起したラット胎児網膜神経培養細胞死に対する α_1 受容体遮断薬の作用

ラット胎児（18日齢）より網膜細胞を摘出・単離し、ポリエチレンイミンコ
5 ティングされたプラスチックカバースリップ上で10%ウシ胎児血清含有イー
グル基礎培地中にて7日間培養（37℃、5%CO₂/95%空気）した。8日
目からは10%馬血清含有イーグル基礎培地中にて細胞を培養した。培養6日目
にシトシンアラビノシド（10 μM）を添加して非ニューロン性の細胞の増殖を
抑制した。培養11日に血清不含のイーグル基礎培地に、グルタミン酸（1 m
10 M）および α_1 受容体遮断薬を添加した培地で細胞を10分間培養した。続いて、
グルタミン酸および α_1 受容体遮断薬を含まない血清不含イーグル基礎培地に細
胞を移し、1時間培養した。その後、トリパンブルー色素除去法により毒性の判
定を行った。すなわち、細胞を1.5%トリパンブルー液にて10分間染色後、
10%中性ホルマリン溶液にて固定し生理食塩水で洗浄した後、位相差顕微鏡下
15 で細胞を計数した。その際、トリパンブルーにより染色される細胞を死細胞、非
染色細胞を生存細胞とし、計数細胞総数（200以上）に対する生細胞数の比か
ら培養細胞の生存率を求めた。1 mMのグルタミン酸を単独で添加した群、1 m
Mのグルタミン酸と α_1 受容体遮断薬を共に添加した群をそれぞれ「1 mMグルタ
ミン酸単独添加群」、「1 mMグルタミン酸+ α_1 受容体遮断薬添加群」とした。こ
れらの結果を、全く処理を施していない「未処置群」について対応する計算値と
比較した。 α_1 受容体遮断薬として塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、塩酸テラゾ
シン、塩酸ナフトピジルを用いた実験の結果をそれぞれ表1～4に示す。なお、
表中の値は平均値である。

表1

塩酸ブナゾシンの効果

	網膜神経培養細胞の生存率 (%)
未処置群 (6)	82.4
1 mMグルタミン酸単独添加群 (7)	41.8
1 mMグルタミン酸 + 10 μM塩酸ブナゾシン添加群 (7)	55.2
1 mMグルタミン酸 + 100 μM塩酸ブナゾシン添加群 (5)	55.9

() 内の数字は各群の例数である

5

表2

塩酸プラゾシンの効果

	網膜神経培養細胞の生存率 (%)
未処置群 (6)	75.6
1 mMグルタミン酸単独添加群 (7)	52.7
1 mMグルタミン酸 + 1 μM塩酸プラゾシン添加群 (7)	65.2
1 mMグルタミン酸 + 10 μM塩酸プラゾシン添加群 (6)	67.1

() 内の数字は各群の例数である

10

表3

塩酸テラゾシンの効果

	網膜神経培養細胞の生存率 (%)
未処置群 (7)	68.7
1 mMグルタミン酸単独添加群 (7)	48.6
1 mMグルタミン酸 + 0.01 μM塩酸テラゾシン添加群 (7))	69.8
1 mMグルタミン酸 + 0.1 μM塩酸テラゾシン添加群 (7)	70.7

() 内の数字は各群の例数である

6

表4
塩酸ナフトピジルの効果

	網膜神経培養細胞の生存率 (%)
未処置群 (7)	69. 9
1 mMグルタミン酸単独添加群 (7)	47. 9
1 mMグルタミン酸 + 0. 1 μ M塩酸ナフトピジル添加群 (7))	59. 2
1 mMグルタミン酸 + 1.0 μ M塩酸ナフトピジル添加群 (7)	68. 9

() 内の数字は各群の例数である

- 5 (2) 血清除去によって惹起したラット胎児網膜神経培養細胞死に対する α_1 受容体遮断薬の作用

ラット胎児（18日齢）より網膜細胞を摘出・単離し、ポリリジンコーティングされたガラスカバースリップ上で10%ウシ胎児血清含有イーグル基礎培地中にて7日間培養（37°C、5%CO₂/95%空気）した。8日目からは10%馬血清含有イーグル基礎培地中にて細胞を培養した。培養6日目にシトシンアラビノシド（1.0 μ M）を添加して非ニューロン性の細胞の増殖を抑制した。培養10日に血清不含のイーグル基礎培地中または血清不含のイーグル基礎培地中に1.0 μ M塩酸ブナゾシンを添加した培地中にて細胞を24時間培養した。その後、トリパンブルー色素除去法により毒性の判定を行った。すなわち、細胞を1.5%トリパンブルー液にて10分間染色後、10%中性ホルマリン溶液にて固定し生理食塩水で洗浄した後、位相差顕微鏡下で細胞を計数した。その際、トリパンブルーにより染色される細胞を死細胞、非染色細胞を生存細胞とし、計数細胞総数（200以上）に対する生細胞数の比から培養細胞の生存率を求めた。また、さらにタネルアッセイ法を用い、血清除去によって増加するタネル陽性細胞（アポトーシス細胞）およびタネル陰性細胞（生細胞）を計数し、計数細胞総数（200以上）に対するタネル陽性細胞の比を求めた。血清を含まないイーグル基礎培地中にて培養した群、血清を含まないイーグル基礎培地中に α_1 受容体遮断薬を添加した群をそれぞれ「血清除去群」、「血清除去+ α_1 受容体遮断薬添加群」とした。これらの結果を、全く処理を施していない「未処置群」について対応する計

算値とした。 α_1 受容体遮断薬として塩酸ブナゾシンを用いた実験の結果を表5に示す。なお、表中の値は平均値である。

表5

	網膜神経培養細胞の生存率(%)	タネル陽性細胞存在率(%)
未処置群(5)	7 9	6
血清除去群(5)	6 4	2 7
血清除去 + 10 μ M 塩酸 ブナゾシン添加群(5)	8 0	1 3

() 内の数字は各群の例数である

5

上記表1から表5に示す結果から分かるように、 α_1 受容体遮断薬は網膜神経培養細胞死（アポトーシス）を顕著に抑制する効果を有している。したがって、 α_1 受容体遮断薬は網膜神経節細胞などの視神経細胞の保護剤として、例えば、正常眼圧緑内障および網膜血管閉塞症、糖尿病網膜症、虚血性視神経症、黄斑変性症
10 、網膜色素変性症、レーベル病などに代表される網膜疾患に対する予防または治療剤として有用である。

産業上の利用可能性

薬理試験の結果より、ブナゾシン等の α_1 受容体遮断薬は視神経保護作用を有してお
15 り、正常眼圧緑内障および網膜血管閉塞症、糖尿病網膜症、虚血性視神経症、黄斑変性症、網膜色素変性症、レーベル病などに代表される網膜疾患の治療剤として有用である。したがって、本発明は、 α_1 受容体遮断薬を有効成分とする視神経保護剤を提供するものである。

請求の範囲

1. α_1 受容体遮断薬を有効成分とする視神経細胞保護剤。
2. α_1 受容体遮断薬が、その化学構造に塩基性の複素環を有する α_1 受容体遮断薬である請求項 1 記載の視神経細胞保護剤。
3. α_1 受容体遮断薬が、ブナゾシン、プラゾシン、テラゾシン、ナフトピジル、ドキサゾシン、トリマゾシンまたはダピプラゾルである請求項 1 記載の視神経細胞保護剤。
4. 視神経細胞が網膜神經節細胞である請求項 1 記載の視神経細胞保護剤。
5. 眼疾患の予防または治療のために使用する請求項 1 記載の視神経細胞保護剤。
6. 眼疾患が正常眼圧線内障である請求項 5 記載の視神経細胞保護剤。
7. 眼疾患が網膜血管閉塞症、糖尿病網膜症、虚血性視神経症、黄斑変性症、網膜色素変性症またはレーベル病である請求項 5 記載の視神経細胞保護剤。
8. α_1 受容体遮断薬を有効成分とする視神経細胞保護作用に基づく視野障害の治療または予防剤。
9. α_1 受容体遮断薬が、その化学構造に塩基性の複素環を有する α_1 受容体遮断薬である請求項 8 記載の視野障害の治療または予防剤。
10. α_1 受容体遮断薬が、ブナゾシン、プラゾシン、テラゾシン、ナフトピジル、ドキサゾシン、トリマゾシンまたはダピプラゾルである請求項 8 記載の視野障害の治療または予防剤。
11. 患者に α_1 受容体遮断薬を有効量投与することからなる、視神経細胞障害による疾患の治療または予防方法。
12. α_1 受容体遮断薬が、その化学構造に塩基性の複素環を有する α_1 受容体遮断薬である請求項 11 記載の治療または予防方法。
13. α_1 受容体遮断薬が、ブナゾシン、プラゾシン、テラゾシン、ナフトピジル、ドキサゾシン、トリマゾシンまたはダピプラゾルである請求項 11 記載

の治療または予防方法。

14. 視神経細胞が網膜神経節細胞である請求項 11 記載の治療または予防方法。
15. 疾患が眼疾患である請求項 11 記載の治療または予防方法。
- 5 16. 眼疾患が正常眼圧緑内障である請求項 15 記載の治療または予防方法。
17. 眼疾患が網膜血管閉塞症、糖尿病網膜症、虚血性視神経症、黄斑変性症、網膜色素変性症またはレーベル病である請求項 15 記載の治療または予防方法。
- 10 18. 患者に α_1 受容体遮断薬を有効量投与することからなる、視神経細胞保護作用に基づく視野障害の治療または予防方法。
19. α_1 受容体遮断薬が、その化学構造に塩基性の複素環を有する α_1 受容体遮断薬である請求項 18 記載の視野障害の治療または予防方法。
- 15 20. α_1 受容体遮断薬が、ブナゾシン、プラゾシン、テラゾシン、ナフトピジル、ドキサゾシン、トリマゾシンまたはダピプラゾルである請求項 18 記載の視野障害の治療または予防方法。
21. 視神経細胞保護障害による疾患の治療剤または予防剤の製造のための α_1 受容体遮断薬の使用。
22. α_1 受容体遮断薬が、その化学構造に塩基性の複素環を有する α_1 受容体遮断薬である請求項 21 記載の使用。
- 20 23. α_1 受容体遮断薬が、ブナゾシン、プラゾシン、テラゾシン、ナフトピジル、ドキサゾシン、トリマゾシンまたはダピプラゾルである請求項 21 記載の使用。
24. 視神経細胞が網膜神経節細胞である請求項 21 記載の使用。
- 25 25. 疾患が眼疾患である請求項 21 記載の使用。
26. 眼疾患が正常眼圧緑内障である請求項 25 記載の使用。
27. 眼疾患が網膜血管閉塞症、糖尿病網膜症、虚血性視神経症、黄斑変性症、網膜色素変性症またはレーベル病である請求項 25 記載の使用。
28. 視神経細胞保護作用に基づく視野障害の治療剤または予防剤の製造

のための α_1 受容体遮断薬の使用。

29. α_1 受容体遮断薬が、その化学構造に塩基性の複素環を有する α_1 受容体遮断薬である請求項28記載の使用。

30. α_1 受容体遮断薬が、ブナゾシン、プラゾシン、テラゾシン、ナフト5ピジル、ドキサゾシン、トリマゾシンまたはダピプラゾルである請求項28記載の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/551, A61P27/02, 27/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/551

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2002 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CA(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN), WPI/L(QUESTEL),
 JOIS(JICST FILE)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 10-316571 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 December, 1998 (02.12.98), Full text; particularly, Claims 1, 5 (Family: none)	1-10, 21-30
X	JP 01-026518 A (Eisai Co., Ltd.), 27 January, 1989 (27.01.89), Claims 1, 2 (Family: none)	1-5, 8-10, 21-25, 28-30
X	MIZUNO, K. et al., Neuroprotective effect and intraocular penetration of nipradilol, a beta-blocker with nitric oxide donative action., Invest. Ophthalmol. Vis.Sci., 2001 Mar., Vol.42, No.3, p.688-94, particularly, abstract	1, 4-8, 21, 24-28

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 September, 2002 (03.09.02)

Date of mailing of the international search report
15 October, 2002 (15.10.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06627

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/05840 A1 (Pharmacia AB), 29 February, 1996 (29.02.96), Page 2, lines 30 to 34; page 7, lines 9 to 35 & AU 9534022 A & EP 777483 A1 & JP 10-507743 A & US 5952378 A	1-10, 21-30

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06627

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 11-20

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 11 to 20 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61K45/00, 31/551, A61P27/02, 27/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61K45/00, 31/551

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2002年
日本国実用新案登録公報	1996-2002年
日本国登録実用新案公報	1994-2002年

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN),
EMBASE(STN), WPI/L(QUESTEL), JOIS(JICSTファイル)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 10-316571 A (千寿製薬株式会社) 1998.12.02, 全文、特に請求項1,5参照 (ファミリーなし)	1-10, 21-30
X	JP 01-026518 A (エーザイ株式会社) 1989.01.27, 請求項1,2参照 (ファミリーなし)	1-5, 8-10, 21-25, 28-30
X	MIZUNO, K. et al, Neuroprotective effect and intraocular penetration of nipradilol, a beta-blocker with nitric oxide donative action, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2001 Mar, Vol. 42, No. 3, p. 688-94, 特にabstract参照	1, 4-8, 21, 24-28

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 03.09.02	国際調査報告の発送日 15.10.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 岡崎 美穂 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C(続き) .	関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 96/05840 A1 (PHARMACIA AB) 1996. 02. 29, 第2頁第30行～第34行、第7頁第9行～第35行参照 & AU 9534022 A & EP 777483 A1 & JP 10-507743 A & US 5952378 A	1-10, 21-30

様式PCT/ISA/210(第2ページの続き)(1998年7月)

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 11-20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 11-20 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。